

db

helo

ej~~z~~

~~j~~o

## Епидемиология на системния лупус ериматозус в България

Цонка Митева-Катранджиева<sup>1,2</sup>, Румен Стоилов<sup>3</sup>,  
Рашо Рашков<sup>3</sup>, Анастас Баталов<sup>4</sup>, Владимир Кадинов<sup>5</sup>,  
Снежанка Горева<sup>5</sup>, Емилия Лацова<sup>4</sup>, Георги Искров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт по редки болести, Пловдив

<sup>2</sup> Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

<sup>3</sup> УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Клиника по ревматология, София

<sup>4</sup> УМБАЛ „Каспела“, Клиника по ревматология, Пловдив

<sup>5</sup> УМБАЛ „Св. Марина“, Клиника по ревматология, Варна

### Резюме

Системният лупус ериматозус (СЛЕ) е системно заболяване на съединителната тъкан, при което антитела реагират кръстосано с кожата и вътрешните органи и обуславят разнообразна клинична картина. Честотата на СЛЕ варира в изключително широк диапазон. Липсата на консенсус относно епидемиологията на това заболяване определи целта на настоящото проучване, а именно да се оцени честотата на СЛЕ в България. Проведено е ретроспективно кохортно проучване и са регистрирани 525 пациента, диагностицирани със СЛЕ. Изчислени са нестандартизирана и стандартизирана болестност. Установено е кои критерии за поставяне на диагноза доминират. Отчетен е и броят на хоспитализациите в рамките на календарната година, за която е проведено проучването, в зависимост от това дали да са по повод обостряне на заболяването или поради рутинно лечение.

Честотата на СЛЕ в настоящото проучване е по-ниска от някои международни проучвания за разпространение на СЛЕ, което е доказателство за влиянието на расови, генетични и екологични фактори, както и на фактори, свързани с разлики в методологиите на проучванията.

**Ключови думи:** системен лупус, епидемиология, болестност

## Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Bulgaria

Tsonka Miteva-Katrandzhieva<sup>1,2</sup>, Rumen Stoilov<sup>3</sup>,  
Rasho Rashkov<sup>3</sup>, Anastas Batalov<sup>4</sup>, Vladimir Kadinov<sup>5</sup>,  
Snejanka Goreva<sup>5</sup>, Emilia Latsova<sup>4</sup>, George Iskrov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute for Rare Diseases, Plovdiv

<sup>2</sup> Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

<sup>3</sup> UMHAT St. Iv. Rilski, Clinic of Rheumatology, Sofia

<sup>4</sup> UMHAT Kaspela, Clinic of Rheumatology, Plovdiv

<sup>5</sup> UMHAT St. Marina, Clinic of Rheumatology, Varna

### Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic connective tissue disease in which antibodies cross-react with the skin and internal organs and determine a varied clinical picture. The frequency of SLE varies in an extremely wide range. The lack of consensus on the epidemiology of this disease determined the aim of this study, namely to estimate the frequency of SLE in Bulgaria. A retrospective cohort study was conducted and 525 patients diagnosed with SLE were enrolled. Not standardized and standardized prevalence were calculated. The predominant diagnostic criteria were determined. The number of hospitalizations within the calendar year was counted, nevertheless whether they were due to exacerbation of the disease or due to routine treatment.

The SLE prevalence in this study was lower than the SLE prevalence in other studies, demonstrating the impact of racial, genetic and environmental factors as well as factors related to differences in the methodology of the studies.

**Keywords:** systemic lupus, epidemiology, prevalence

### Кореспонденция:

Доц. г-р Цонка Митева-Катранджиева, гм  
e-mail: [miteva@raredis.org](mailto:miteva@raredis.org)

### Correspondence:

Assoc. Prof. Tsonka Miteva-Katrandzhieva, DD, PhD  
e-mail: [miteva@raredis.org](mailto:miteva@raredis.org)

## Въведение

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е системно заболяване на съединителната тъкан, при което предимно антинуклеарни и фосфолипидни антитела реагират кръстосано с кожата и вътрешните органи и обуславят разнообразна клинична картина. Болестта рядко започва преди пубертета или след 60 години. Най-често началото ѝ е по време на половото съзряване, след неговото приключване и във възрастта до 40 години. Етиологията не е изяснена. Смята се, че тя включва генетична предиспозиция, съчетана с фактори на околната среда. Генетичната предиспозиция е доминираща, като някои генетични полиморфизми са с доказано влияние върху изявата на СЛЕ [2, 3]. Вирусни инфекции, някои медикаменти, ваксините и излагане на ултравиолетови лъчи могат да предизвикат отклонения в имунитета и отключване на СЛЕ [3]. Диагнозата се поставя след анализ на симптомите, оценка на състоянието на всички органи и системи и определяне на имунологичните показатели [4].

Характерно е възпалението в различни тъкани и органи и развитието на васкулит и периваскулит, като са засегнати предимно малките по калибър съдове. В зависимост от това кои тъкани, органи и съдове са засегнати, се определя различната изява на това мултисистемно заболяване. При всеки пациент болестта протича по различен начин. Тежестта на системния лупус варира в изключително голяма степен, от съвсем леки случаи, изискващи минимална медицинска намеса, до такива, характеризирани се със значителни и потенциално фатални увреждания на жизненоважни органи (белите гробове, сърцето, бъбреците, нервната система, кожа, ставите, храносмилателната система, очите, клетките на кръвта и др.) и имащи животозастрашаващ ход при липса на агресивна терапия. Честите симптоми включват болезнени и подути стави, повишена температура, болка в гърдите, загуба на коса, язви в устата, подуване на лимфни възли, чувство на умора и червен обрив, който е най-често на лицето. В хода на болестта се наблюдават периоди на обостряне и периоди на ремисия [5].

По данни от достъпната научна литература, честотата на СЛЕ варира в широк диапазон и може да се дискутира както като рядка болест, засягаща 1 на всеки 2000 души, така и като заболяване, което не може да се причисли към групата на редките болести [6]. Според някои проучвания, заболеваемостта е 3.8 - 4.0 на 100 000 човеко-години, а болестността е 6.5 - 27.7 на 100 000 души [7]. Според други автори, годишната заболеваемост на СЛЕ варира между 1-10 на 100 000 човеко-години, а болестността между 5.8 - 130 на 100 000 души население [8]. Най-висока честотата на СЛЕ е отчетена в Северна Америка - 241/100 000 души, а най-ниска честотата е установена в Северна Австралия (0 случая сред извадка от 847 души) [6]. Липсата на консенсус

относно епидемиологията на това заболяване определи целта на настоящото проучване, а именно да се оцени честотата на СЛЕ в България.

## Материал и методи

Диагнозата на СЛЕ се основава на комбинация от клинични находки и лабораторни доказателства. Критериите, въз основа на които да се постави диагнозата СЛЕ, са предложени за първи път през 1982 г. (и преразгледани през 1997 г.) от Американския колеж по ревматология (ACR). Според тази дефиниция за доказване на болестта е необходимо наличието на четири или повече от 11 критерия. Наличието в определен момент или в последователни моменти от хода на заболяването на четири и повече критерия от горния списък, дава чувствителност 85% и специфичност от 95% за СЛЕ. През 2012 г. Международният съюз на клиниките, в които се осъществява лечение на СЛЕ (SLICC) преразглежда и утвърждава алтернативен списък от критерии за класификация на СЛЕ, според който дадено лице се класифицира като засегнато от СЛЕ при наличие на четири или повече критерия, от които поне един клиничен критерий и един имунологичен критерий или наличие на доказан с биопсия лупусен нефрит с ANA или анти-dsDNA антитела [9-10]. Проучване, проведено през 2017 г. сред жителите на Ню Йорк (Манхатън) показва, че нивата на разпространение и честота на заболяването, изчислени чрез дефиницията на случая на SLICC за СЛЕ, са били значително по-високи в сравнение с тези, изчислени с помощта на основната дефиниция на диагностициране на Американския Колеж по Ревматология (1982 г.) [11].

Настоящото проучване използва критериите на Американския Колеж по Ревматология [9], а именно:

- пеперудообразен обрив по лицето;
- дискоиден обрив;
- фоточувствителност;
- язви в устата или носа;
- артрит;
- перикардит, потвърден от преглед или ЕКГ или плеврит, потвърден от преглед или рентгенография;
- бъбречно засягане (потвърдено чрез откриване на високи нива на белтък в урината или други аномалии, особено голямо количество червени кръвни клетки);
- неврологични увреждания, включително припадъци или психоза (сериозно психиатрично заболяване);
- нарушения в периферната кръв, включително ненормално ниски нива на червени кръвни клетки-еритроцити (анемия), бели кръвни клетки-левкоцити (левкопения) или кръвни плочици-тромбоцити (тромбопения);
- имунни нарушения – установени чрез наличието на

определени антители в кръвта, които включват анти-ds-ДНК-антитела, анти-Sm-антитела, както и фалшиво положителен VDRL тест за сифилис или позитивни антифосфолипидни антители (свързани със спонтанни аборти и тромботични инциденти);

- положителни ANA-антитела.

Изготвена е статистическа карта за събиране на първична епидемиологична информация за пациенти със СЛЕ от експерти на Българското дружество по ревматология. Събраната информация е анонимизирана, така че чрез нея не може да се идентифицират пациентите. Възможността за дублиране на информация за пациенти е отстранена чрез използването на Уникален персонален код на пациента, който се генерира от лекуващия специалист.

Проведеното ретроспективно кохортно проучване обхваща периода януари – декември 2016 г. В изследването са включени клиниките по ревматология на УМБАЛ «Св. Иван Рилски», София; УМБАЛ Каспела, Пловдив и УМБАЛ «Св. Марина», Варна. Информацията е статистически обработена като са използвани непараметрични тестове, както и дескриптивен, алтернативен и дисперсионен анализ. Използван е статистически софтуер SPSS версия 19 (IBM Corp, 2012). Осъществена е стандартизация по възраст и пол съгласно данни на Националния статистически институт в България за 2016 г. [1].

## Резултати

Събрани са общо 575 статистически карти на пациенти със СЛЕ. Чрез анкетните карти са регистрирани пациенти, които в рамките на преобладаващата календарна

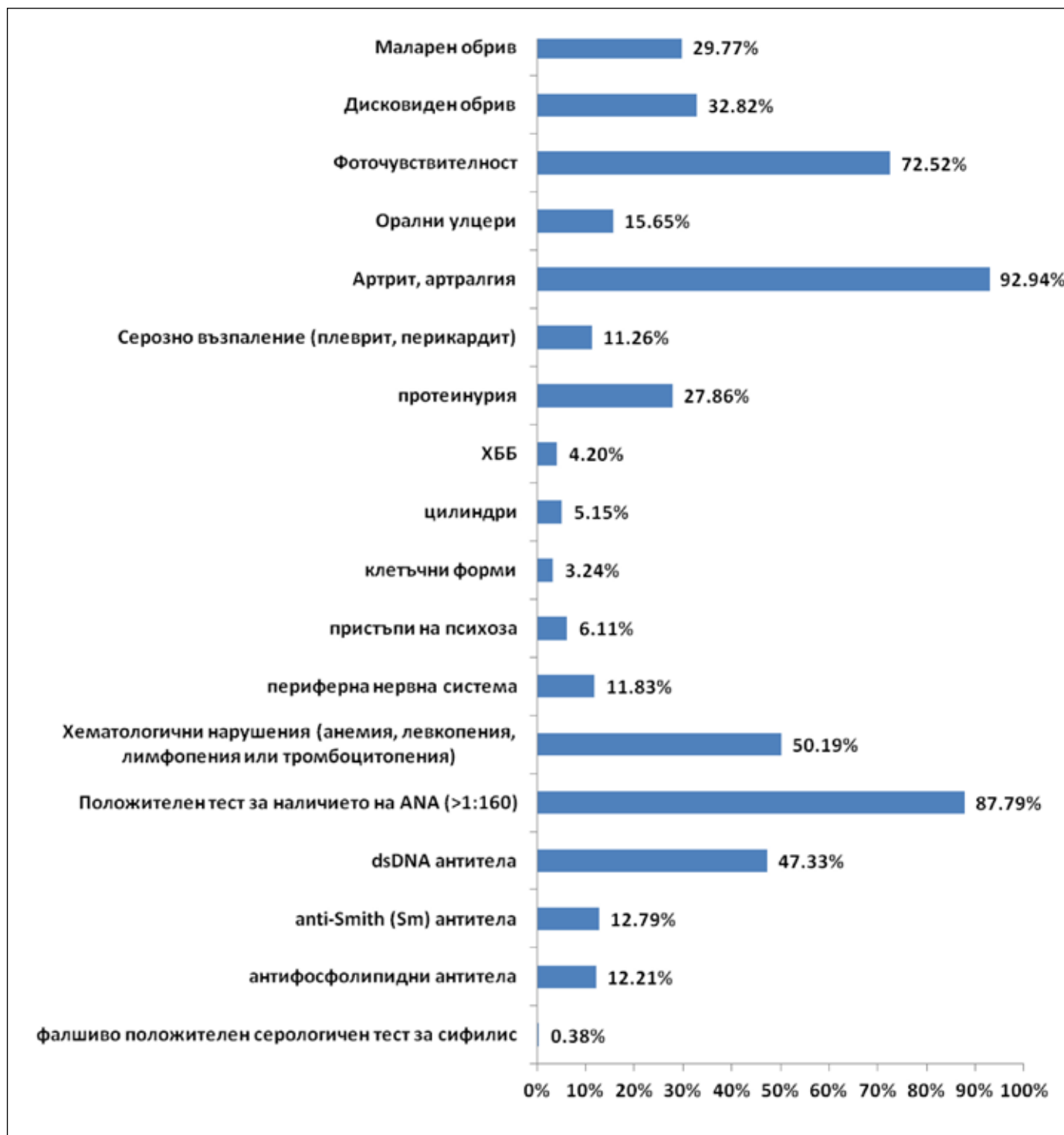
година са потърсили медицинска помощ във връзка със заболяването си без значение дали са били диагностицирани преди време или в същата календарна година. Изключени са пациенти, диагностицирани с лекарствено индуциран лупус или дисковиден лупус. След обработване на първичната информация е установено наличие на 46 повторения на пациенти. Тези повторения са отстранени чрез изключване на статистически те карти, които са съдържали по-малко информация относно пациента. Установен е и липсващ Уникален код на пациента в групи четири карти, което не позволява тяхната регистрация. След обработване на статистическите карти, отстраняване на дублираната информация и отхвърляне на тези от картите, които не отговарят на критериите за регистриране, окончателно са налични общо 525 регистрирани пациента, диагностицирани с това заболяване съгласно приетите критерии.

По данни на Националния статистически институт за 2016 г. популацията в риск за СЛЕ е 6 836 249 човека [1]. Изчислената нестандартизирана болестност за СЛЕ за страната за посочения период е 7.68 на 100 000 души. Изчислена е и стандартизирана болестност – 8.90 на 100 000 души, като е използван инструмент за стандартизация на населението в ЕС [12]. Честотата на СЛЕ в настоящото проучване е по-ниска от някои международни проучвания за разпространение на СЛЕ, например в Аржентина [13] и Бразилия [14], които показват различията между държавите поради расови, генетични и екологични фактори, както и различия, дължащи се на дефиниция на случая и методология на проучването.

Според някои автори болестта рядко започва преди

Таблица 1. Разпределение на пациентите със СЛЕ по пол и възраст

Възраст при поставяне на диагнозата	Пол				Общо	
	Жена		Мъж			
	брой	%	брой	%	брой	%
до 11 г.	4	80,00	1	20,00	5	100
от 12 до 21 г.	48	92,31	4	7,69	52	100
от 22 до 31 г.	107	87,70	15	12,30	122	100
от 32 до 41 г.	117	93,60	8	6,40	125	100
от 42 до 51 г.	93	92,08	8	7,92	101	100
от 52 до 61 г.	63	98,44	1	1,56	64	100
от 62 до 71 г.	21	87,50	3	12,50	24	100
над 71 г.	1	50,00	1	50,00	2	100
Всичко	454	91,72	41	8,28	495	100



**Диаграма 1. Критерии за поставяне на СЛЕ**

пубертета или след 60 години. Най-често началото ѝ е по време на половото съзряване, след неговото приключване и във възрастта до 40 години. Заболелите в този възрастов интервал имат и най-тежка клинична изява на болестта [3]. Нашето проучване потвърждава тези данни (Таблица 1).

Минималната възраст на пациентите към момента на тяхната регистрация е 18 години, максималната 78 години, а средната е  $45.06 \pm 12.64$  години. Най-високата честота на заболяемост е между 20 и 49 годишна възраст, което

потвърждава традиционно преподаваната и отчитана в проучванията на други автори [14-21].

Минимална възраст при поставяне на диагнозата е 7 години, максимална 78 години, а средната е  $36.39 \pm 13.18$  г. СЛЕ при мъжете се диагностицира с около 2 години по-рано в сравнение с жените ( $34.29 \pm 14.65$  г. мъже;  $36.58 \pm 13.04$  г. жени;  $t=1.48$ ,  $p < 0.01$ ).

Известна е много по-голямата честота на СЛЕ при жените, особено в детеродна възраст в сравнение

**Таблица 2. Хоспитализации на пациентите със СЛЕ за 1 година**

Хоспитализации	N	Минимум	Средна $\pm$ ст.отклонение	Максимум
Поради обостряне	562	0	1.08 $\pm$ 1.02	5
Поради рутинно лечение	570	0	1.10 $\pm$ 1.41	9
Всичко	1132	1	2.16 $\pm$ 1.53	10

с мъжете – 7-10:1 [3]. Резултатите от настоящото проучване показват, че 92% от засегнатите са от женски пол, докато мъжете са едва 8%. Честотата е по-голяма при жените в сравнение с мъжете за всички възрасти. Изчислената нестандартизирана болестност за СЛЕ по пол за страната за посочения период е: за мъже – 1.28/100 000, а за жени – 13.83/100 000, т.е. болестността при жените е почти 11 пъти по-висока от тази при мъжете. Изчислена е и стандартизирана болестност – 0.71 на 100 000 мъже и 16.57 на 100 000 жени, като е използван инструмент за стандартизация на населението в ЕС [12].

При анализ на критериите за поставяне на диагноза, превес взимат наличието на артрит, артралгия, следван от фоточувствителност и положителен тест за наличие на ANA (Диаграма 1).

Отчетен е и броят на хоспитализациите в рамките на календарната година, за която е проведено проучването, в зависимост от това дали да са по повод обостряне на заболяването или поради рутинно лечение (Таблица 2).

### Заклучение

Честотата на СЛЕ в настоящото проучване е по-ниска от някои международни проучвания за разпространение на СЛЕ, което е доказателство за влиянието на расови, генетични и екологични фактори, както и на фактори, свързани с разлики в методологиите на проучванията. Данните от настоящото проучване и осъществения въз основа на тях анализ предоставят напътствия както за клиницистите, така и за отговорните лица, вземащи решения и осъществяващи здравната политика в страната. Те успешно могат да бъдат използвани за подобряване на грижите за пациентите, диагностицирани със СЛЕ. Засягането на опорно-двигателния апарат и често срещаните тежки нарушения в различни вътрешни органи определят огромната социална и финансова значимост на това заболяване. Осъзнава се

нуждата от допълнителни изследвания в тази област. Резултатите от това проучване могат да бъдат отправна точка за други проучвания, чрез които да се отчетат не само болестността, но също така и заболяемостта, качеството на живот, преживяемостта и икономическия ефект върху здравеопазната система.

### Библиография

1. Население по области, възраст, местожиене и пол, <http://www.nsi.bg>
2. Манолова И, Иванова М, Александрова Е, Митева Л, Стоилов Р, Рашков Р, Станилова С, Гълбова М. Асоциативно проучване на функционален полиморфизъм в гена за трансформация растежен фактор beta1 при системен лупус еритематозес в българската популация. Ревматология, 2012, 20, 1, 52-58.
3. Рашков Р. Системен лупус ериматозус. В: Системни заболявания на съединителната тъкан /колагенози/. Шейтанов Й., Рашков Р. Изд. ЦИМ София 1999.
4. Рашков Р, Йонева ЦВ, Здравкова Я, Неикова Ж, Ерменчева П. Клинични и имунологични характеристики на болните със системен лупус и връзката им с клиничната активност по данни от регистъра на болните със СЛЕ в България. Ревматология 2014, 22, 3-4, 7-15.
5. Танев Д. Патогенеза, клинична изява и лечение на системния лупус. Medinfo 2017:4.
6. Rees F, Doherty M, Grainge M, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1945-1961
7. Rees F, Doherty M, Grainge M et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016 Jan 1;75(1):136-41.
8. Lerang K, Gilboe I, Garen T et al. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus* 2012;21:1362 – 9.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
10. Petri M, Orbai A-M et al. 2012. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug; 64(8): 2677–2686.
11. Izmirly PM, Wan I, Sahl S et al. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New

- York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Oct;69(10):2006-2017.
12. <https://fingertips.phe.org.uk/documents/APHO%20Tool%20for%20common%20PH%20Stats%20and%20CIs.xls>
  13. Scolnik M, Marin J, Valeiras SM, et al. Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation based study. *Lupus Sci Med* 2014;1:e000021.
  14. Pereira Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002;11:528.
  15. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Nottingham, UK, 1989–1990. *Br J Rheumatol* 1993;32:110–15.
  16. Nightingale AL, Farmer RD, de Vries CS. Incidence of clinically diagnosed systemic lupus erythematosus 1992–1998 using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:656–61.
  17. Bomers EC, Thomas SL, Smeeth L, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990–1999. *Arthritis Rheum* 2007;57:612–18.
  18. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G, et al. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br J Rheumatol* 1990;29:185–8.
  19. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, et al. A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence – results and implications of using administrative data for epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1814–18.
  20. Cutolo M, Capelino S, Straub R. Sex hormones, the immune system and autoimmune diseases. In: *Handbook of systemic autoimmune diseases, vol 9. Endocrine manifestations of systemic autoimmune diseases*. Eds: Walker SE, Jara LJ. Elsevier BV 2008, 13-19.
  21. Chiu YM, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus* 2010;19:1250–5.